

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI
FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

Arterioskleroza kod sisavaca i ribe kao prirodni model za
arteriosklerozu
(Arteriosclerosis in mammals and fishes as natural model for
arteriosclerosis)

SEMINARSKI RAD

Dina Šimunić

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: doc. dr. sc. Duje Lisičić

Zagreb, 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI.....	2
3. UZROCI BOLESTI I LIJEČENJE	3
3.1. UZROCI	3
3.2. LIJEČENJE KOD LJUDI.....	4
4. PRIRODNI MODELI BOLESTI.....	5
4.1. RIBE	5
4.1.1. Mačka bljedica (<i>Scyliorhinus canicula</i>).....	5
4.1.2. Losos i pastrva	7
4.2. OSTALI SISAVCI	8
4.2.1. Miš	8
4.2.2. Svinja	8
4.2.3. Zec.....	8
4.2.4. Nečovjekoliki primati	9
4.3. USPOREDBA ATEROSKLEROZE KOD ČOVJEKA I ŽIVOTINJA.....	9
5. ZAKLJUČAK	10
6. LITERATURA.....	11
7. SAŽETAK.....	12
8. SUMMARY	13

1. UVOD

Arterioskleroza je bolest koja obuhvaća sva stanja karakterizirana zadebljanjem stijenki arterija i gubitkom njihove elastičnosti. Postoje 3 glavna tipa arterioskleroze: ateroskleroza, Möckenbergova arterioskleroza i arterioloskleroza (<http://www.dorlands.com>). Procjenjuje se da je ova bolest odgovorna za preko 55% smrtnih slučajeva kod ljudi u zapadnom svijetu prvenstveno uslijed oštećenja krajnjih organa kao što su srce, mozak i bubrezi (Singer, 2007).

Kako ljudi stare, tako su njihove arterije sve sklonije otvrdnjavanju, pa većina odraslih ljudi ima određeni stupanj arterioskleroze. Starenjem i sužavanjem krvnih žila zbog stvaranja ateroma, arterije bivaju sve kruće te kroz njih protječe sve manje krvi. Arterioskleroza katkada zahvaća važnije arterije, kao što je aorta. No, češće zahvaća one arterije koje prokrvljuju mozak i donje udove pa je u tim arterijama ozbiljno smanjena opskrba krvlju (www.zdravstveni.com).

Često se arterioskleroza i ateroskleroza smatraju jednom te istom bolešću. Obje su sistemične bolesti koje s godinama postaju sve izraženije. No razlika je u tome koji dio krvnih žila zahvaćaju (Tölle, 2015).

Arterioskleroza se već dugo proučava i istražuje, prvenstveno iz razloga što ne postoji neki standard u dijagnostici te još uvijek ne postoji uspješan i djelotvoran način liječenja. Zasad je samo djelomično utvrđeno kako bolest nastaje i djeluje. Najviše se istražuje progresija bolesti jer se nastoji spriječiti nastanak krajnje faze u kojoj je liječenje gotovo neučinkovito (Tölle, 2015).

Prirodni model za ovu bolest su ribe, posebice losos i mačka bljedica. Kod njih se stvaraju lezije u koronarnim arterijama, što odgovara ranoj fazi arterioskleroze kod sisavaca. No, kod riba se uz te lezije ne javljaju upalni procesi i nema progresije prema stadiju teških i kompleksnih lezija, kao što je to utvrđeno kod sisavaca (Singer, 2007).

2. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

Normalne, zdrave arterije se sastoje od 3 morfološki različita sloja. Unutarnji sloj (*tunica intima*) se s jedne strane veže na sloj endotelnih stanica koji okružuje lumen žile, a s druge strane na unutarnju laminu. Između ta dva sloja nalazi se glatko mišićno tkivo i ekstracelularni matriks. Srednji sloj (*tunica media*) je građen od velikog broja stanica glatkog mišićnog tkiva okruženih kolagenom, malim elastičnim vlaknima i ostalim komponentama ekstracelularnog matriksa. Vanjski sloj (*tunica adventitia*) se većinom sastoji od fibroblasta, kolagena i mukopolisaharida (Singer, 2007).

Arterioskleroza i ateroskleroza razlikuju se po mjestu nastanka bolesti unutar krvne žile. Ateroskleroza je tipična bolest pri kojoj se javlja upalna reakcija. Dolazi do uključivanja i aktivacije T-stanica i makrofaga, proliferacije i migracije stanica glatkog mišićnog tkiva te u konačnici do disfunkcije endotela. Za razliku od ateroskleroze, kod arterioskleroze su najviše pogođene stanice glatkog mišićnog tkiva, a stanice imunološkog sustava ne igraju veliku ulogu (Tölle, 2015).

Posljednji stadij bolesti jest kalcifikacija stanica koje grade krvne žile, a pojavljuje se i kod arterioskleroze i kod ateroskleroze. Razlika je u tome što su kod ateroskleroze kalcifikacijom zahvaćene stanice u unutarnjem sloju, a kod arterioskleroze stanice u srednjem sloju stijenke krvne žile (Tölle, 2015).

Ateroskleroza se razvija postepeno i simptomi bolesti kod ljudi najčešće se ne javljaju sve dok arterija nije toliko sužena da ne može više donositi dovoljnu količinu krvi u organe i tkiva. Simptomi ovise o tome koje su arterije zahvaćene. Ako se ateroskleroza javila u arterijama srca javlja se bol ili napetost u prsima. Kada ugrušak krvi posve prekine protok krvi može doći do srčanog udara. Ateroskleroza u arterijama koje vode do mozga uzrokuje slabost u rukama i nogama, otežan govor, trenutni gubitak vida, a u puno težim slučajevima i moždani udar. Ako se ateroskleroza javi u arterijama donjih udova, može uzrokovati bolove, naročito u listovima. Bolovi u nogama se općenito osjećaju pri kretanju. S povećanom aktivnošću pojačavaju se i bolovi, a nestaju kad se aktivnost prekine. To se događa zato što radni mišići traže jaču cirkulaciju krvi. Drugi mogući simptomi su bolovi u nožnim prstima, koji se nastavljaju i pri mirovanju, a obično su jači noću. Bolest se može javiti i u arterijama koje vode do bubrega te uzrokovati visoki krvni tlak ili zatajenje bubrega (www.mayoclinic.org).

3. UZROCI BOLESTI I LIJEČENJE

Još 1973. godine postavljen je prvi model koji bi objasnio kako uopće nastaje ova bolest. Kako je poznato da je povezana s nizom bolesti raznih vitalnih organa, postoji velik interes za nalaženje točnog uzroka kako bi i samo liječenje bilo učinkovitije (Singer, 2007).

3.1. UZROCI

Jedan od prvih modela koji objašnjava kako bolest nastaje predložili su Ross i Glomset 1973.godine. Prema tom modelu prva faza bolesti javlja se kada dolazi do zadebljanja unutarnjeg dijela stijenke krvne žile uslijed povećanja broja stanica glatkog mišićnog tkiva i ekstracelularnog matriksa. Te stanice proliferiraju u unutarnjem sloju, migriraju iz srednjeg u unutarnji sloj, a uz to dolazi i do nakupljanja lipida između tih stanica. Kasnije su još nadopunili svoj model tako što su pokazali da uslijed ozljede endotela dolazi do inicijacije formiranja lezija. Te ozljede uzrokuju migriranje stanica u unutarnji dio gdje dolazi do njihove proliferacije. Ako se može zaustaviti širenje bolesti doći će i do regresije lezija (Singer, 2007).

Tu ideju o inicijaciji stvaranja lezija je Ross sam modificirao 1993.godine. Pokazao je da lezije ipak ne moraju nužno nastati na mjestu ozljede endotela. Endotel ima puno fizioloških uloga kao što su održavanje vaskularnog tonusa, barijera između stijenke i lumena žile, formiranje i izlučivanje molekula regulatora rasta te stvaranje ne-adherentne površine za leukocyte. Promjene u tim svojstvima mogu dovesti do njegove disfunkcije. Kasnije je utvrdio da postoji još mogućih uzroka disfunkcije endotela koji mogu dovesti do ateroskleroze. Neki od njih su promjena u brzini krvotoka, povišena koncentracija lipoproteina male gustoće (sadrže kolesterol), slobodni radikali koji nastaju uslijed pušenja, hipertenzija, dijabetes, povećana koncentracija homocisteina u plazmi te razni mikroorganizmi. Monociti i T-limfociti su u interakciji sa stanicama endotela i glatkog mišićnog tkiva uključeni u stvaranje lezija karakterističnih za aterosklerozu (Singer, 2007).

Trenutni model kojim se objašnjava bolest su uz Rossa u više navrata nadopunjavali Doherty, Lusi, Libby, Osterud, Bjorklid i Ohashi. Svaki od njih je nekim novim otkrićem nadopunio model onog prethodnog te se u konačnici došlo do zaključka da su najzaslužniji za razvoj bolesti lipoproteini male gustoće (*eng.* low density lipoproteins, LDL). Te su stanice modificirane, zarobljene su u subendotelnom prostoru i najvažnije su u aktivaciji stanica endotela. Takve aktivirane stanice tada izlučuju velik broj molekula koje sudjeluju u

procesima upale. Na mjesto upale tada dolazi i velik broj limfocita i monocita. Rane promjene uključuju vezanje mononuklearnih stanica na površinu endotela. Daljnjom progresijom pojavljuju se glatke mišićne stanice, a mnoge od njih sa sobom nose i nakupine lipida. Na kraju se formira čep od fibrina zajedno s glatkim mišićnim stanicama te dolazi do stvaranja pukotina i nekrotičnih područja (Singer, 2007).

Bez obzira na sve ove modele i dalje postoji niz opažanja koja se ne podudaraju s njima. Posebno se to odnosi na inicijaciju formiranja lezija (Singer, 2007).

3.2. LIJEČENJE KOD LJUDI

Unatoč velikom broju istraživanja nema dokaza da postoji tretman koji bi osigurao oporavak od kompleksnijih stadija bolesti. Većina trenutnih metoda zaustavljanja napredovanja arterioskleroze je zastarjela i pokriva samo mali dio mogućih tipova bolesti. U novije vrijeme krenulo se s primjenom različite eksperimentalne terapije testirane na ljudima i životinjama no, koliko je poznato, još uvijek nema nekog velikog uspjeha (Tölle, 2015).

Oboljelima se prvenstveno preporuča zdraviji način života i lijekovi koji ublažavaju trenutno stanje, a u težim slučajevima moguća je i operacija. Pod zdravim načinom života podrazumijeva se zdrava i raznovrsna prehrana, održavanje optimalne tjelesne težine, smanjena izloženost stresu, što više tjelesne aktivnosti te izbjegavanje cigareta. Ponekad to nije dovoljno da se razina kolesterola u krvi održava optimalnom pa se uzimaju lijekovi koji imaju tu ulogu (www.nhlbi.nih.gov).

U poodmaklom stadiju bolesti često su neophodni kirurški zahvati. Koronarna angioplastija je metoda kojom se proširuju sužene koronarne arterije. Pomaže boljem protoku krvi i smanjuje bol u prsima. Ugradnjom prenosnice zaobilaze se sužene arterije te također poveća protok krvi, smanjuje bol u prsima i smanjuje se rizik od srčanog udara. reća mogućnost jest endarterektomija karotida. Tom se metodom uklanjaju nakupine iz karotidnih arterija u vratu te poboljšava protok krvi prema mozgu i time smanjuje opasnost od moždanog udara (www.nhlbi.nih.gov).

4. PRIRODNI MODELI BOLESTI

4.1. RIBE

Među najboljim prirodnim modelima za arteriosklerozu su ribe, posebice losos, pastrva i mačka bljedica. Kod tih vrsta riba uočeno je nastajanje zadebljanja unutarnjeg sloja stijenke koronarnih arterija. Histološki to predstavlja proliferaciju glatkih mišićnih stanica u unutarnji dio stijenke s narušenom elastičnošću membrana. U ovom tipu lezija nisu pronađene naslage kalcija i lipida. Ovakva zadebljanja kakva nalazimo kod riba, kod čovjeka predstavljaju začetak razvoja kompleksnijih lezija. Prema tome, histološka je sličnost između takvih zadebljanja kod čovjeka i riba jasan pokazatelj zašto su upravo ribe najbolji model za najraniji stadij bolesti kod ljudi (Singer, 2007).

Pokazano je da postoji veza između veličine ribe i rasprostranjenosti lezija u lososu. Kako losos stari i postaje veći, tako nakuplja više lezija. Međutim, ti podaci nemaju veze s spolnom zrelošću. Razmatrana je i moguća uloga prehrane, endokrinoloških promjena i prilagodbi metabolizma. Prema Saundersu i suradnicima periodi naglog rasta povezani su s pojavom hipertenzije koja je jedan od uzroka biomehaničkog stresa odgovornog za inicijaciju i progresiju lezija. Trenutno se prehrana i metabolizam smatraju sekundarnim faktorima odgovornim za razvoj bolesti (Singer, 2007).

4.1.1. Mačka bljedica (*Scyliorhinus canicula*)

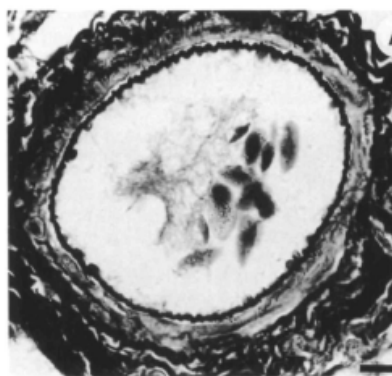
Mačka bljedica je priobalna, pretežno bentoska morska riba hrskavičnjača iz porodice *Scyliorhinidae*. Tijelo joj je izduženo i vretenasto, a raste maksimalno do 70 cm, iznimno do 100 cm u dužinu. Glava je tupasto zašiljena, a koža joj je hrapava. Oblikom tijela podsjeća na morskog psa. Obitava uz obale istočnog Atlantika od Norveške na sjeveru do Senegala na jugu, oko Britanskog otočja te u cijelom Sredozemnom moru osim Crnog mora (www.fishbase.org).

U istraživanju provedenom na Sveučilištu u Malagi korišteno je 105 jedinki, od čega 52 mužjaka i 53 ženke. Znanstvenici su proučavali 6 koronarnih arterija. Lezije koje su pronašli karakterizirali su prema lomu i potpunom nestanku elastičnog sloja te zadebljanju unutarnjeg sloja stijenke žile. Pomnijim proučavanjem zadebljanja utvrđeno je da se sastoji od kolagenskih vlakana i glatkih mišićnih stanica. Srednji je sloj stijenke kod mnogo jedinki bio stanjen i sadržavao je puno više vlakana nego u normalnim arterijama. U endotelu nisu

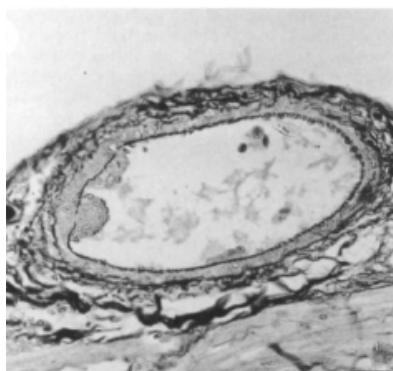
pronađene nakupine krvnih stanica. Sve ove promjene na stjenkama vidljive su i na slikama 1,2 i 3.

Kada su promatrali različite arterije odvojeno, zaključili su da se najmanje lezija nalazi u subepikardijalnim koronarnim arterijama. No, na grananjima svih ovih arterija pronađeni su lomovi, potpuni nestanak elastičnog sloja te zadebljanja unutarnjeg sloja. Velik broj lezija pronađen je u intramiokardijalnim arterijama. Uočen je znatno veći udio lezija u lijevim granama ovih arterija nego u desnim (Garcia-Garrido, 1993).

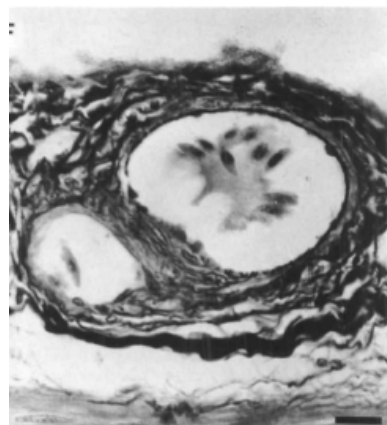
Pokazano je da nema značajne razlike u količini lezija između mužjaka i ženki. Reproductivni ciklus također nije imao prevelikog utjecaja na nastanak lezija (Garcia-Garrido, 1993).



Slika 1: Izgled normalne arterije (Garcia-Garrido, 1993).



Slika 2: Lezije u sloju elastičnog tkiva i zadebljanja u unutarnjem sloju (Garcia-Garrido, 1993).



Slika 3: Zadebljanja na područjima grananja arterija (Garcia-Garrido, 1993).

4.1.2. Losos i pastrva

Robertson i suradnici su još 1961. godine opisali arteriosklerozu koronarnih arterija u ribama kada su proučavali pacifičke losose. Atlantski i pacifički losos svoj život započinju u brzim slatkovodnim rijekama, zatim odlaze u oceane tijekom perioda rasta i onda se opet vraćaju u rijeke kako bi se mrijestili. Uglavnom žive 3 do 6 godina (Farrell, 2002).

Normalni unutarnji dio stijenke koronarnih arterija kod riba sastoji se od sloja endotelnih stanica koje leže na elastičnoj lamini. Van Citters i Watson su proučavali koronarne arterije u lososu iz Atlantskog oceana. Utvrdili su da lezije uopće ne nastaju u juvenilnoj fazi. No, do naglih promjena i brzog porasta broja lezija je došlo kada su lososi migrirali u oceane. Ti isti znanstvenici su proučavali i pojavnost lezija uslijed sazrijevanja riba. Lezije koje su uočili nastale su proliferacijom glatkih mišićnih stanica prema lumenu preko oštećenog elastičnog sloja (Singer, 2007).

House i Benditt su 1981. godine proučavali ultrastrukturu lezija koronarnih arterija u pastrvi. Najveći broj lezija je kao i kod lososa nastao proliferacijom glatkih mišićnih stanica, a pronašli su i veliku količinu vanstaničnog kolagena i elastina. Unutarnja elastična lamina je bila dosta stanjena no nije posve nestala, a nisu pronađeni ni makrofagi vezani na endotel (Singer, 2007).

Teorija o regresiji lezija nakon mriješćenja koju su također donijeli Van Citters i Watson u novijim istraživanjima nije bila potvrđena. Farrell i Saunders su na tu temu proveli puno opsežnije istraživanje te u konačnici odbacili tu ideju. Nekoliko godina kasnije je Farrell još detaljnije proučavao pacifičke losose. Svaka od 221 jedinke sadržavala je bar neki oblik arteriosklerotskih lezija. Histološkim metodama je utvrdio da između 66% i 80% duljine glavnih koronarnih arterija bilo zahvaćeno lezijama (Singer, 2007).

Broj lezija koronarnih arterija povećava se sa starenjem životinje, dok spolno sazrijevanje nema nekog prevelikog utjecaja. Kubasch i Rourke su 1990. dokumentirali prisutnost lezija u glavnim koronarnim arterijama tijekom svih stadija životnog ciklusa pastrve. Jednom kad riba postane spolno zrela, 100% je sigurno da već ima neki oblik lezije u arterijama (Singer, 2007).

4.2. OSTALI SISAVCI

4.2.1. Miš

Trenutno je miš najčešća vrsta za proučavanje ateroskleroze. No kada se uspoređivala rasprostranjenost lezija kod miša i čovjeka, utvrđeno je da postoje neke razlike. Kod ljudi se lezije pojavljuju puno češće u koronarnim arterijama, karotidama i perifernim žilama, dok se kod miševa češće javljaju u korijenu i luku aorte. Unatoč tome, miš se često koristi zbog jeftinog uzgoja, jednostavnosti genetičke manipulacije te promatranja bolesti u razumnom vremenskom periodu (Getz, 2012).

Velik broj miševa ne razvija plakove s trombozom, što je najčešći tip lezija koji vodi do akutnih kardiovaskularnih stanja. Također, kod njih se ne nalazi ni ugrušak od niti fibrina koje često pronalazimo kod ljudi oboljelih od ateroskleroze. Kao što je već navedeno, kod miševa se lezije puno češće mogu pronaći u luku aorte. Uzrok tome je vjerojatno činjenica da njihovo srce puno brže kuca pa im je zbog toga češće narušen protok krvi. Još jedan od problema kod proučavanja bolesti kod miševa je njihova mala veličina što se dijelom poboljšalo upotrebom imunokemijskih metoda (Getz, 2012).

4.2.2. Svinja

Svinje spontano razvijaju aterosklerozu čiji se napredak može ubrzati nepravilnom prehranom. Životinja je dovoljno velika pa nisu potrebne invazivne metode promatranja arterija, lako se dobije dovoljna količina tkiva arterija za analizu, imaju jednak profil lipoproteina kao ljudi te razvijaju lezije u koronarnim arterijama (Getz, 2012).

Hranjenje svinja hranom visoke masnoće inducira je kompleksne lezije u prvim nekoliko centimetara koronarnih arterija. Te lezije slične ljudskim koronarnim lezijama po kompleksnosti, nastanku ugruška od niti fibrina, kalcifikaciji i hemoragičnosti (Getz, 2012).

4.2.3. Zec

Zečevi su vrsta koja je vjerojatno najosjetljivija na kolesterol unešen prehranom. U zečevima koji su hranjeni kolesterolom, utvrđena je visoka koncentracija lipoproteina dok je u lezijama pronađena velika količina makrofaga. Kao i svinje, zečevi imaju brojne prednosti kao model za aterosklerozu, no u plazmi imaju jako nisku koncentraciju jetrenih lipaza što ih čini različitim od čovjeka (Getz, 2012). Ateroskleroza se kod njih također može inducirati prehranom. Lezije najčešće nastaju u području luka aorte i torakalne aorte. U području

abdominalne aorte ih gotovo uopće nema, dok je kod čovjeka taj dio često zahvaćen lezijama (Ramezani Kapourchali, 2014).

4.2.4. Nečovjekoliki primati

Spontani nastanak ateroskleroze uočen je kod majmuna pauka, vunastih majmuna i babuna. Lipoproteinski metabolizam im je sličan kao kod čovjeka. Prehrana bogata mastima će češće kod mužjaka uzrokovati nastanak lezija. Razmještaj lezija varira ovisno o vrsti majmuna. Najvećim dijelom nalaze se u granama lijeve koronarne arterije, a kod nekih u mjestima račvanja (Ramezani Kapourchali, 2014).

4.3. USPOREDBA ATEROSKLEROZE KOD ČOVJEKA I ŽIVOTINJA

Kod ljudi ateroskleroza zahvaća distalne dijelove aorte češće nego proksimalne, dok kod životinja oba kraja najčešće budu podjednako zahvaćena. Ne postoji točno objašnjenje zašto neke životinje veće, kompleksnije lezije, dok druge samo manje plakove. Ateroskleroza je u životinjama puno manje opasna nego kod ljudi, a također je utvrđeno da se i rjeđe pojavljuje. Pojava lezija u srednjem dijelu stijenke žile češća je kod životinja nego kod ljudi, no kod ljudi u unutarnjem dijelu stijenke nalazimo naslage lipida što životinja nema. Bez obzira na ove razlike, životinje su i dalje odličan model za što bolje upoznavanje bolesti. Te razlike su vjerojatno posljedica različitih procesa starenja arterijskog tkiva (Adams, 1964).

5. ZAKLJUČAK

Arterioskleroza je bolest krvožilnog sustava koja je jedan od glavnih uzroka bolesti srca, mozga i bubrega. U aterogenezi sudjeluju ne samo stanice krvnih žila nego i one imunološkog sustava. Uz to, na aterogenezu utječu i lipoproteini plazme, protok krvi kroz arterije te genetika (Getz, 2012). Plakovi i lezije koje nastaju uslijed razvoja bolesti sačinjeni su od masnoće, kolesterola, kalcija te drugih komponenti krvi. S vremenom plakovi postaju sve veći, otvrdnu i na taj način dovode do sužavanja arterija. Arterioskleroza može uzrokovati ozbiljne probleme i stanja kao što su srčani i moždani udar te u konačnici može dovesti i do smrti (www.nhlbi.nih.gov).

Točan uzrok bolesti nije poznat no određen način života može povećati rizik za razvoj bolesti. Primjerice, nedostatak tjelesne aktivnosti, pušenje i nezdrava prehrana samo su neke od navika na koje čovjek može utjecati. Mnogo pacijenata koji boluju od arterioskleroze ne pokazuju nikakve znakove ni simptome bolesti sve dok ne dođe do srčnog ili moždanog udara. Liječenje još uvijek nije posve uspješno jer ne postoji jedinstvena metoda koja bi dovela do regresije bolesti. Oboljelima se predlaže promijeniti način života, a koriste se i lijekovi koji ublažavaju postojeće stanje. U najtežim slučajevim, ako već nije prekasno, pacijenti se mogu podvrgnuti kirurškom tretmanu (www.nhlbi.nih.gov).

Bolest je istraživana na velikom broju malih i velikih životinjskih modela. Ni jedan od njih nije posve savršen, no svaki ima određene prednosti ili nedostatke. Najbolji i najkorišteniji modeli su miševi, ribe, svinje, zečevi i nečovjekoliki primati (Getz, 2012).

Postoji velika potreba za što većim brojem kliničkih istraživanja kako bi se smanjio postotak smrtnosti. Problem je što na bolest kod ljudi utječe jako velik broj faktora za koje se još uvijek ne zna kako točno djeluju, a velika prepreka su i genetičke malformacije. Razvojem naprednijih molekularno - genetičkih metoda, znanstvenici se nadaju da će uspjeti otkriti uzroke ove česte bolesti kod ljudi i time povećati vjerojatnost za izlječenje (Tölle, 2015).

6. LITERATURA

- C. W. M. Adams, 1964. Arteriosclerosis in man, other mammals and birds. *Biol. Rev.* **39**, 372-423.
- A. P. Farrell, 2002. Coronary arteriosclerosis in salmon: growing old or growing fast? *Comparative Biochemistry and Physiology* **132**, 723-735.
- Lina Garcia-Garrido, Ramon Munoz-Chapuli, Victoria de Andres, 1993. Coronary Arteriosclerosis in Dogfish (*Scyliorhinus canicula*). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **13**, 876-885.
- Godfrey S. Getz, 2012. Catherine A. Reardon, Animal Models of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **32(5)**, 1104-1115.
- Fatemeh Ramezani Kapourchali, Gangadaran Surendiran, Li Chen, Elisabeth Uitz, Babak Bahadori, Mohammed H. Moghadasian, 2014. Animal models of atherosclerosis. *World J Clin Cases* **2(5)**, 126–132.
- Michael A. Singer, 2007. Comparative Physiology, Natural Animal Models and Clinical Medicine. Imperial College Press, 78-102.
- Markus Tölle, Alexander Reshetnik, Mirjam Schuchardt, Matthias Höhne, Markus von der Giet, 2015. Arteriosclerosis and vascular calcification: causes, clinical assessment and therapy. *European Society for Clinical Investigation Journal Foundation* **45(9)**, 976-985.
- <http://www.dorlands.com/wsearch.jsp>
- <http://www.fishbase.org/summary/845>
- <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/home/ovc-20167019>
- <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/atherosclerosis/treatment>
- <http://www.zdravstveni.com/zdravlje/krv/arterioskleroza-simptomi-i-lijecenje/>

7. SAŽETAK

Arterioskleroza je bolest krvožilnog sustava, a obuhvaća sve oblike zadebljanja stijenki krvnih žila i gubitak njihove elastičnosti. Postoje 3 glavna tipa arterioskleroze: ateroskleroza koja je ujedno i najčešći tip, Möckenbergova arterioskleroza i arterioloskleroza.

Zdrave arterije se sastoje od 3 sloja: unutarnjeg (*tunica intima*), srednji (*tunica media*) i vanjski (*tunica adventitia*). Arterioskleroza i ateroskleroza razlikuju se po mjestu nastanka bolesti unutar krvne žile. U slučaju ateroskleroze javlja se upalna reakcija. Uključuju se i aktiviraju T-stanice i makrofagi, stanice glatkog mišićnog tkiva proliferiraju i migriraju, a u konačnici dolazi i do disfunkcije endotela. Za razliku od toga, kod arterioskleroze su najviše pogođene stanice glatkog mišićnog tkiva, a stanice imunološkog sustava ne igraju veliku ulogu. Kada bolest napreduje do krajnjih stadija u kojima su žile već jako sužene, nakupine na stijenkama se mogu odvojiti i stvara se ugrušak koji putuje krvlju. Ako dođe do srca ili mozga može uzrokovati teška oštećenja koja nerjetko završavaju smrću.

Arterioskleroza se već dugo proučava i istražuje, prvenstveno iz razloga što ne postoji univerzalna metoda liječenja. Kod blažih oblika bolesti oboljelima se preporučuje zdrava prehrana, puno tjelesne aktivnosti, izbjegavanje pušenja i alkohola, a mogu im se prepisati i razni lijekovi koji ublažavaju trenutno stanje. Za istraživanje i proučavanje nastanka, razvoja i regresije bolesti koriste se prirodni životinjski modeli. Najčešće među njima su ribe, a također su dobri i miševi, zečevi, svinje i nečovjekoliki primati.

8. SUMMARY

Arteriosclerosis is a disease of cardiovascular system and involves any type of thickening and loss of elasticity of the arterial wall. There are three main types: atherosclerosis (the most common type), Mönckeberg arteriosclerosis, and arteriolosclerosis.

Healthy arteries consist out of 3 layers: inner layer (*tunica intima*), middle layer (*tunica media*) and outer layer (*tunica adventitia*). Arteriosclerosis differs from atherosclerosis by position of disease development inside of the arterial wall. Only in atherosclerosis inflammatory processes occur. It comes to activation of T-cells and macrophages, smooth muscle cells proliferate and migrate, and in the end it comes to endothelium dysfunction. On the other hand smooth muscle cells are affected mostly by arteriosclerosis, whereas immune system cells do not play an important role. When disease comes to the end stage where vessels are completely narrowed, lipid clusters on the artery walls can come off and create blood clots. If the clot comes to the heart or the brain, it can cause severe damage and even death.

Arteriosclerosis is being studied for a long time, mostly because there is no general treatment. If the condition is not that severe patients are recommended to eat healthy, be physically active, avoid smoking and drinking and sometimes take drugs which can help maintain current stage and stop progression of the disease. For studying disease initiation, development and regression natural animal models are frequently used. The most common among them are fishes, but mice, rabbits, pigs and non-human primates are also very good.